ITEM 189 : DÉFICIT IMMUNITAIRE HÉRÉDITAIRE DE L'ENFANT

Déficit immunitaire héréditaire : rare (1 naissance/4000), plus de 500 types décrits et avec cause moléculaire identifiée.
- Symptomatique dès l'enfance dans la majorité des cas, mais peut se révéler tardivement à l'adolescence ou chez l'adulte.

DIAGNOSTIC

C

Signes d'alerte

Histoire familiale	- Antécédents familiaux de déficit immunitaire, consanguinité. - Symptômes similaires dans la fratrie.
Infections ORL ou des voies aériennes récurrentes	- **≥ 8 OMA**/an chez un enfant **< 4 ans.** - **> 2 mois d'antibiotique/an.** - **≥ 4 OMA**/an chez un enfant **≥ 4 ans.** - **Fièvre isolée prolongée.** - **≥ 2 sinusites**/an. - ≥ 2 **pneumopathies**/an. ➝ À pondérer selon le mode de garde : infection plus fréquente chez l'enfant gardé en crèche collective que chez l'enfant au domicile. ➝ Les infections virales respiratoires récidivantes (rhinopharyngite, laryngite, bronchite, bronchiolite) sans signe de gravité ou surinfection bactériennes suggèrent rarement un déficit immunitaire.
Infections sévères ou inhabituelles	- ≥ 1 épisode **d'infection sévère** ou **invasive** (sepsis, méningite). - **Infections à bactéries pyogènes récurrentes** (folliculite, cellulite, abcès). - ≥ 1 épisode d'infection par **germe opportuniste.** - **Diarrhée infectieuse persistante.** - **Muguet** ou **candidose récidivante.** - **Infection mycobactérienne ganglionnaire** ou **osseuse.**
Autres	- **Cassure staturo-pondérale.** - **Retard de chute du cordon** (> 21 jours). - **Allergies multiples/sévères.** - **Eczéma sévère ou localisation inhabituelles.** - **Auto-immunité** (cytopénie auto-immune, endocrinopathies). - **ADP, hépatosplénomégalie** (inflammation chronique, lymphoprolifération).

Examen

- **Croissance staturo-pondérale.**
- ORL : **tympan, obstruction nasale, amygdales,** recherche de **muguet.**
- Cardio-pulmonaire : **râles bronchiques, crépitants** ou **sibilants.**
- Cutané : **eczéma, cicatrices d'infections anciennes** et de **BCG.**
- **Aires ganglionnaires, palpation abdominale, signes d'auto-immunité, syndrome dysmorphique.**

PC

Bilan de 1ère intention

= **NFS, dosage pondérale des Ig** et **sérologies post-vaccinales et post-infectieuses.**

NFS	- Lignée myéloïde : recherche de **neutropénie, anémie, thrombopénie** ou **thrombocytose.** - Ligne lymphoïde : à interpréter selon la **lymphocytose physiologique** dans les 1res années de vie (**5-9 G/L** de 0 à 2 an, **2,5-5,5 G/L** de à 2 à 6 ans, puis **1,5-3,5 G/L** > 6 ans). ➝ Une **lymphopénie** oriente le plus souvent vers un **déficit de l'immunité cellulaire.** - **Frottis sanguin** si infection bactérienne invasive : recherche de **corps de Jolly** (asplénie).
Dosage pondéral = IgG, IgA et IgM	- **Déficit immunitaire humoral** (lymphocytes B) : les plus fréquent, généralement révélé par des infections bactériennes ORL et pulmonaires. - **Déficit immunitaire combiné** (lymphocytes B et T). ➝ Interprétation difficile < 6 mois : IgG principalement d'origine maternelle. ➝ Interprétation selon l'âge et la technique de dosage utilisée.
Sérologies post-vaccinales et post-infectieuses	= Sérologie : - Post-vaccinale : **antitétanique, antidiphtérique, anti-*Haemophilus* b** et **anti-pneumocoque.** - Post-infectieuse : après une **infection patente (VZV…)** - Apprécie la capacité de production d'Ac spécifiques : **anti-protidiques** (majoritaires) et **anti-polysaccharidiques** > 2 ans. ➝ Interprétation difficile < 6 mois : persistance d'Ac maternels.

Imagerie	Possible en complément : - **Rx thorax** : absence d'ombre thymique, pneumopathie… - **Scanner** : sinusite, bronchectasie, corps étranger, nodule, ADP, hépato-splénomégalie.
Bilan de dépistage anormal	- **Phénotypage des lymphocytes T, B et NK** (à interpréter selon l'âge de l'enfant). - **Prolifération lymphocytaire = test de transformation lymphoblastique (TTL)** si lymphocytes T présents : mesure de la capacité proliférative des lymphocytes T vis-à-vis de mitogènes (stimulation non spécifique) ou d'Ag (stimulation spécifique après sensibilisation) ➝ différencie un **déficit de l'immunité humorale isolé** d'un **déficit combiné.** - **Myélogramme** si neutropénie.

DIAGNOSTIC	PC	Cause de neutropénie chez l'enfant	- Infection : **sepsis sévère, infection virale banale.** - **Auto-immune du nourrisson** (de 6 mois à 36 mois) : généralement isolée, sans risque infectieux. - **Maladie auto-immune.** - **Congénitale** : **mutation ELA2, maladie de Kostman, Shwachman, Wiskott-Aldrich.**	
		Absence d'anomalie au bilan de dépistage	Infections tissulaires bactériennes ou fongiques	= **Abcès cutané** ou **viscéraux**, **pneumopathie** ou **infection aspergillaire** : évocateur d'un **déficit immunitaire de la phagocytose.** - **Test au Nitro Blue Tetrazolium (NBT)** ou au **dihydrorhodamine (DHR)** : étude de l'explosion oxydative mise en jeu par les phagocytes → recherche de **granulomatose septique chronique.** - **Étude du chimiotactisme** : étude des mouvements des PNN → recherche de **défauts d'adhésion leucocytaire.** - **Dosage des IgE** → recherche de **syndrome d'hyper IgE (de Job ou Buckley).**
			Infections bactériennes invasives	= **Sepsis, méningite** ou **paludisme grave :** évocateur d'un **déficit du complément**, d'un **asplénisme** ou **hyposplénisme** ou d'un **déficit de sous-classe d'Ig.** - **Voie classique du complément** = **dosage du CH50** : ↘ en cas de défaut de C1 à C9 → dosage spécifique. - **Voie alterne du complément** = **dosage de l'AP50** : ↘ en cas de défaut de D, H, I ou properdine → dosage spécifique. - **Dosage des sous-classes d'IgG 1 à 4** : recherche de **déficit en sous-classe d'IgG.** - **Frottis sanguin** à la recherche de **corps de Jolly.**

ÉTIOLOGIE	**Déficit immunitaire humoral**	= DIH les plus fréquent : **défaut de production d'Ac**, de l'agammaglobulinémie (absence de lymphocyte B et Ig) à un défaut isolé de production d'Ac, parfois secondaire à une absence de lymphocyte T.	
		Déficit immunitaire commun variable (DICV)	= Le plus fréquent (1/30 000), âge de révélation plus tardif. - ↘ **IgG**, parfois avec ↘ IgA ou IgM, et défaut de production d'Ac spécifique, avec présence de lymphocytes B. - **Syndrome infectieux**, surtout à **bactérie encapsulées** +++ (**pneumocoque**, ***H. influenzae,* méningocoque**) : voies aériennes (**sinusite, rhinopharyngite, otite, bronchite, pneumopathie**), ou plus rarement digestif (***Giardia, Campylobacter*, salmonelle**). - **Syndrome tumoral** (40 % des cas) : **hyperplasie ganglionnaire, splénomégalie.** - **Maladie auto-immune** (20 % des cas). - TTT : **immunoglobuline SC** 1/semaine à vie.
		Agamma-globulinémie lié à l'X	= **Déficit de développement des cellules B** (parfois avec taux d'IgG, IgA ou IgM résiduelles) : généralement diagnostiqué à 30-40 mois. - Réponse vaccinale nulle, ↘ cellules B circulantes (CD19+ < 0,1 %). - Infection : ***H. influenzae*, pneumocoque, mycoplasme, giardiase, infection chronique à entérovirus.**
		Iatrogénie	**Rituximab**, **corticothérapie** prolongée.
	Déficit immunitaire cellulaire	= **Lymphopénie T** et/ou **anomalies fonctionnelles des lymphocytes T**, associée à des **anomalies lymphocytaires B** (primitives ou secondaires).	
		Déficit immunitaire combiné sévère (DICS)	= Absence de lymphocyte T = **lymphopénie < 2 G/L** : révélation généralement précoce, parfois dès le 1er mois de vie. - **Infections récurrentes et sévères**, **bactériennes, virales (CMV, HSV, VZV/Zona…), fongiques** et **à germes opportunistes** (pneumocystose, candidose, bécégite…), **respiratoires** et **digestives.** - Conséquences : . **Cassure staturo-pondérale.** . Parfois **manifestations auto-immunes.** - TTT : **thérapie génique** ou **greffe de moelle.**
		Iatrogénie	- **Corticothérapie** prolongée. - Certaines **chimiothérapies** utilisées pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes (fludarabine, bendamustine). - **Immunosuppresseurs** utilisés dans les greffes d'organe solide et le traitement de maladies auto-immunes : l'azathioprine, le mycophenolate mofetil, les anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus).

PRISE EN CHARGE	**Substitution par Ig Polyvalentes (IV ou SC)**	- **Systématique** pour les agammaglobulinémies héréditaires (Maladie de Bruton, déficits Ig complet). - Fonction des signes cliniques pour DICV et déficits en sous-classe d'IgG.
	ATB pour épisodes infectieux	**Antibiothérapie précoce et prolongée**, tenant compte des antécédents infectieux du patient, active sur les germes le plus couramment en cause (**encapsulés** ++ : *Pneumococcus, Haemophilus influenzae*...)
	Vaccinations	- **Contre-indiquées** : Vaccins **vivants** atténués = **ROR, BCG, antipoliomyélitique oral, Fièvre jaune, VZV.** - **Efficacité** partielle lorsqu'elles peuvent être utiles, les vaccinations doivent être réalisées à distance des perfusions d'Ig, en pratique à 10 jours d'une perfusion en cas de substitution toutes les 3 semaines.
	Surveillance	Survenue MAI, lymphomes, granulomatose.